UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 87

Sur un cas de myélome plasmocytaire avec hypo-protidémie, œdèmes de carence et hypo-gamma-globulinémie

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1962

PAR

ROBERT DÉJEAN

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY.. MM. RUFFIÉ, *Président.*
DARDENNE
BAZEX
LHEZ
Assesseurs
DUPRÉ, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE

1962

DEJEAN (Robert)

Sur un cas de myélome plasmocytaire avec hypo-protidémie et hypo-gamma-globulinémie.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 64 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 87.

DEJEAN (Robert)

Sur un cas de myélome plasmocytaire avec hypo-protidémie et hypo-gamma-globulinémie.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 64 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 87.

DEJEAN (Robert)

Sur un cas de myélome plasmocytaire avec hypo-protidémie et hypo-gamma-globulinémie.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 64 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 87.

DEJEAN (Robert)

Sur un cas de myélome plasmocytaire avec hypo-protidémie et hypo-gamma-globulinémie.

Toulouse, 1962, Impr. Toulousaine, in-8°, 64 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1962, n° 87.

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	MM.	Lazorthes.
1er ASSESSEUR		Blanc.
2e ASSESSEUR		N...
DOYENS HONORAIRES.....		Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Clermont, Nanta, Ducuing, Tapie, Delas, Riser, Soula.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM.	Mériel,
Clinique médicale.....		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.....		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		Géraud.
Clinique obstétricale.....		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat (H.)
Clinique ophtalmologique....		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale.....		Calvet.
Rhumatologie.		Ruffié (R.).
Clinique traumatologique des membres.		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale.		Pontonnier.
Anatomie.		Lazorthes.
Anatomie appliquée.....		Poulhès.
Anatomie pathologique.....		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale.....		Andrieu.
Chimie biologique.....		Valdiguié (P.).
Electro-radiologie.		Marquès.
Embryologie.		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale.....		Bounhoure.
Parasitologie.		Bouisset.
Pathologie chirurgicale.....		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.....		Sendrail.
Physico-Chimie.		Auvergnat.
Physiologie.		Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		Baisset.
Physique biologique et médicale.		Bugnard.
Propédeutique médicale		N...
Thérapeutique.		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée..	MM.	Coulouma.
Pathologie médicale.....		Laporte J.
Bactériologie.	Mme	Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale.....	MM.	Douste-Blazy.
Physique médicale.....		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM.	Bastide.
Anatomie pathologique		Bouissou.
Anesthésiologie.		Lareng.
Carcinologie.		Estrade.
Histologie et Embryologie...		Planel.
Parasitologie		Ruffié (J.).
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Physiologie.		Montastruc.
—		Bessou.
Physique médicale.....		Commanay.

AGREGES

Médecine générale.....	MM.	Monnier.
—		Ribaut.
—		Delaude.
—		Calazel.
—		Rascol.
Chirurgie générale.....		Enjalbert.
—		Ficat.
—		Pasquié.
—		Souquet.
—		Sarrazin.
Dermatologie - Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie.		Denard.
Médecine légale		Grèzes-Rueff.
Obstétrique.		Espagno.
Pédiatrie.		Bardier (A.)

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Obstétrique.		Déodati.
Oto-Rhino-Laryngologie. . ..		Claux.
Pathologie chirurgicale.....		Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie.....	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique.....		Blanc.
Matière médicale.....		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie.		Caujolle.
Pharmacie galénique.....		Stanislas.
Zoologie.		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.		M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles.....	Mme	Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques.....		Pitet.
Toxicologie.		Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.....	MM.	Roche.
Secrétaire.		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 87

Sur un cas de myélome plasmocytaire avec hypo-protidémie, œdèmes de carence et hypo-gamma-globulinémie

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1962

PAR

ROBERT DÉJEAN

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEMBRES DU JURY..

MM. RUFFIÉ, *Président.*
DARDENNE
BAZEX
LHEZ
DUPRÉ, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE TOULOUSAINE V^ve^ R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0011

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RUFFIÉ
Professeur de Clinique Rhumatologique
Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de thèse. Son enseignement a marqué nos études médicales.

Qu'il nous permette de lui présenter l'assurance de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Il a accepté d'être notre juge. Nous le remercions pour son enseignement et pour la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZEX
Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Dermato-Vénérologue des Hôpitaux

Nous lui sommes reconnaissant de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre Jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSUR LHEZ
Professeur de Clinique des voies urinaires
Chirurgien des Hôpitaux

Avec nos respectueux remerciements pour avoir bien voulu siéger à notre Jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPRÉ
Professeur Agrégé de Dermatologie et de Syphiligraphie

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté d'être notre juge.

Au Docteur Antoine FOURNIÉ
Chef de Clinique Médicale à la Faculté

Il nous a confié ce travail et facilité son élaboration. Nous tenons à lui témoigner nos remerciements.

A NOS MAITRES DES FACULTÉS ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES DE TOULOUSE ET DE LYON

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MES CAMARADES CIVILS

PLAN :

I. — *Introduction.*

II. — *Historique.*

III. — *Observation et commentaire :*

A) Les premiers symptômes de la maladie (œdèmes des membres inférieurs et protéinurie) considérés d'abord comme la traduction d'une insuffisance cardiaque.

B) La découverte de dépressions crâniennes palpables, la discussion des examens radiologiques.

C) Les examens hématologiques et le myélogramme.

D) Les particularités du syndrome protidique observé chez notre malade et la discussion des éléments de ce syndrome (les examens couramment pratiqués en clinique et les examens de laboratoire spécialisé, l'immuno-électrophorèse et l'ultra-centrifugation).

IV. — *Les maladies de Kahler avec hypo-gammaglobulinémie. Revue de la littérature.*

V. — *Conclusion.*

Bibliographie.

I. — INTRODUCTION

Dans ses formes complètes, la maladie de Kahler ou Myélome multiple ou encore Myélome plasmocytaire se traduit par un triple syndrome radiologique, plasmocytaire et protidique.

Le syndrome radiologique est la conséquence de la déminéralisation très particulière qui frappe l'os kahlérien. Il se traduit par de nombreuses images de perte de substance taillées à l'emporte-pièce. Les radiographies des os plats, côtes, bassin et crâne sont très démonstratives.

Le syndrome plasmocytaire est représenté par une plasmocytose médullaire plus ou moins importante, souvent supérieure à 15 % de l'ensemble des éléments nucléés de la moelle sternale. La plasmocytose est constituée de plasmocytes normaux, adultes ou jeunes. L'existence d'atypies cellulaires prend une grande valeur diagnostique.

Le syndrome protidique comprend d'abord une hyperprotéinémie supérieure ou égale à 80 g par litre de sérum. Elle correspond à une hyper-gammaglobulinémie considérable, marquée sur l'électrophorégramme par un pic qui dépasse celui de l'albumine : le tracé est de type inversé. En plus des anomalies sériques, le syndrome protidique com-

prend fréquemment une protéinurie. Il peut s'agir soit d'une albuminurie banale, soit d'une protéinurie franchement anormale, thermo-soluble dans un tiers des cas (protéinurie de BENCE-JONES).

En réalité, la maladie de Kahler a un polymorphisme extrême et son diagnostic est parfois difficile à porter avec les moyens d'investigations habituels en clinique : radiographies, ponction-aspiration sternale et électrophorèse.

Grâce aux progrès récents des techniques biochimiques (ultracentrifugation et immuno-électrophorèse), le syndrome protidique de la maladie est actuellement mieux connu. Alors que les seules modifications quantitatives des protéines avaient pu être notées jusque-là, les dernières études de la maladie ont mis en évidence des anomalies qualitatives de ces protéines. Une meilleure compréhension de la nature de l'affection et l'établissement de son diagnostic plus précoce ont été ainsi permis.

Après un rappel historique rapide de l'étude de la maladie de Kahler, nous décrirons une observation toute particulière par les difficultés de diagnostic qu'elle entraîna pour chacun des éléments de sa sémiologie.

En premier lieu, les signes de début de la maladie, des œdèmes des membres inférieurs et une albuminurie apparurent chez un malade qui était jusque-là suivi pour des troubles cardiaques. Ils furent tout d'abord considérés comme la traduction d'une insuffisance cardiaque. Le malade fut hospitalisé mais le bilan cardio-rénal entrepris resta négatif.

C'est alors que, fait extrêmement rare dans la maladie de Kahler, le malade fit lui-même remar-

quer, au niveau de son crâne, la présence de zones dépressibles. Des radiographies pratiquées à ce niveau mirent en évidence des images multilacunaires qui firent suspecter ce nouveau diagnostic. Mais il pouvait s'agir aussi bien de métastases cancéreuses que d'un myélome et ni l'examen radiologique complet ni la constatation d'une plasmocytose médullaire ne permirent de trancher.

De grandes difficultés apparurent au cours des recherches biologiques qui furent entreprises ensuite, car bien des éléments du syndrome protidique s'opposaient à ceux de la forme typique : si la protéinurie de Bence-Jones fut retrouvée, l'électrophorégramme montra par contre une hypo-protéinémie avec hypo-gamma-globulinémie. L'immuno-électrophorèse du sérum, examen très intéressant puisqu'il permet un diagnostic formel de maladie de Kahler dans 86 % des cas (Fauvert et Coll.), resta entièrement négative. La répétition des recherches permit de mettre enfin en évidence dans les urines, après les avoir concentrées, les protéines myélomateuses qui, de très faible masse moléculaire, franchissaient toutes le rein.

Le diagnostic de myélome plasmocytaire put être confirmé à l'autopsie pratiquée après le décès du malade, survenu brutalement au cours d'un nouvel accident coronarien, le 20 février 1962.

En écrivant cette observation,, nous envisagerons les problèmes de diagnostic différentiel qu'elle a posés. Le hasard, aussi bien que la multiplication des recherches, ont contribué à situer les faits à leur juste place.

Nous ferons ensuite une revue de la littérature médicale qui nous a montré que si les cas de maladie de Kahler avec hypoprotéinémie ou avec hypo-

gamma-globulinémie sont connus, très peu en fait sont comparables au notre et ont soulevé, jusqu'au stade des méthodes immuno-électrophorétiques et de l'ultracentrifugation, de telles difficultés de diagnostic.

II. — HISTORIQUE

L'histoire de la maladie de Kahler commença en 1845. Mac Intyre et Watson publièrent l'observation d'un malade de 45 ans qui présentait des douleurs osseuses et une fatigue générale. L'examen des urines de ce malade, pratiqué par Bence-Jones, révéla la présence d'une protéine tout à fait particulière : elle apparaissait seulement lorsque les urines étaient portées à la température de 56° et se redissolvait à 100°. Le malade mourut et l'autopsie fut faite. Elle montra une fragilité extrême des os, côtes, sternum et rachis qui pouvaient être facilement coupés au couteau et qui renfermaient une substance gélatiniforme.

En 1874, Von Rustisky apporta de nouvelles observations d'une maladie qu'il appela pour la première fois Myélome multiple. Cette maladie était caractérisée par des tumeurs envahissantes développées à partir des éléments de la moelle. Au cours de leur évolution, ces tumeurs donnaient des fractures spontanées et des déformations.

C'est seulement en 1889 que la description clinique de la maladie fut donnée par Kahler dans le *Journal de Médecine* de Prague. Mais les tumeurs

osseuses du myélome multiple étaient pour la première fois associées à la protéinurie de Bence-Jones et le nom de Kahler devait rester attaché à celui de la maladie.

En 1910, se rapportant à 93 observations, Hirschfeld proposa une première classification, distingant les myélomes à érythroblastes, à myélocytes, à plasmocytes et à lymphocytes. Cette classification fut abandonnée par la suite et les myélomes sont actuellement considérés comme toujours plasmocytaires.

A partir de 1920, trois nouvelles méthodes d'investigations permirent des progrès rapides dans la connaissance de la maladie. Ce fut d'abord la pratique de la ponction médullaire qui, en montrant la prolifération plasmocytaire pathologique, apporta le diagnostic de formes cliniquement peu évocatrices de la maladie. La radiologie enrichit ensuite de façon considérable la symptomatologie. Avec elle furent mis en relief le polymorphisme lésionnel et l'extension très variable des lésions osseuses. Ici il faut citer les travaux de Geschickter et Copeland (1928), Weissenbach et Lièvre (1939), Lichtenstein et Jaffe (1947).

Bien que l'histoire de la maladie de Kahler ait commencé avec la découevrte de la protéinurie de Bence-Jones, l'étude biologique resta longtemps au dernier plan. Quelques particularités avaient cependant été relevées : en 1889, Ellingter nota la fréquence de l'hyperprotéinémie. En 1929, Perlsweig, Delerue et Geschickter insistèrent sur l'hyperglobulinémie et Magnus-Lévy rattacha les anomalies biologiques du myélome à la prolifération plasmocytaire (1931-1938).

Ce n'est que très récemment que les techniques biochimiques physico-chimiques et immuno-chimiques permirent enfin une meilleure compréhension des troubles humoraux observés dans l'affection et conduisirent à la notion de dysglobulinémie. Le bilan des premiers travaux qui suivirent l'application de ces techniques à l'étude de la maladie parut en France dans les publications de DELBARRE (1949) et de SOULIER (1950) en ce qui concerne l'électrophorèse. Les méthodes immuno-chimiques de précipitation en milieu gélifié (OUDIN et OUCHTERLONY) et en dernier lieu l'immuno-électrophorèse (GRABAR et WILLIAMS) ont permis une analyse qualitative très fine des globulines myélomateuses.

III. — OBSERVATION ET COMMENTAIRE

A) Les premiers symptômes de la maladie (œdèmes des membres inférieurs et protéinurie) considérés comme la traduction d'une insuffisance cardiaque.

Le malade dont nous allons décrire l'observation ne présenta aucun antécédent pathologique jusqu'en octobre 1958. A partir de cette date, des douleurs précordiales apparurent et le malade fut hospitalisé une première fois dans le service du Professeur Mériel. Un bilan cardiaque fut pratiqué. Il montra une ischémie aiguë du myocarde qui rétrocéda avec la prescription d'un traitement coronaro-dilatateur. Le malade sortit de l'hôpital peu de temps après et pendant trois ans put mener chez lui une activité relativement normale.

A partir du mois d'octobre 1961 apparurent des œdèmes des membres inférieurs et une protéinurie importante, variable entre 2 et 20 g par litre d'urine. Survenant après un épisode d'infarctus du myocarde, ces symptômes évoquèrent d'emblée une insuffisance cardiaque. C'est pour cette raison que le malade fut réhospitalisé dans le Département de

Cardio-Néphrologie du service du Professeur Mériel. Mais le bilan établi ne montra pas d'insuffisance cardiaque ou rénale évidente :

— l'électro-cardiogramme révéla un bloc de branche droit incomplet et une ischémie sous-endocardique.

— les clichés radiologiques ne montrèrent qu'une hypertrophie ventriculaire gauche modérée.

— les tests de fonctionnement rénal restèrent normaux :

- — urée sanguine = 0,20 g ‰,
- — épreuve de densimétrie urinaire satisfaisante,
- — compte d'Addis : hématies = 880/cc.mn,
  leucocytes = 880/cc.mn,
- — épreuve d'élimination de la Phénol-Sulfone-Phtaléine :
  - — 15 mn : 40 %,
  - — 70 mn : 65 %,
- — clearance maximum de l'urée = 50/cc.mn,
- — lipides totaux = 6,90 g/litre,
- — absence de corps biréfringents dans les urines.

— seul parmi les examens pratiqués, le taux de la protéinémie était abaissé à 66 g ‰.

Le problème de l'origine de cette protéinurie et de ces œdèmes de carence resta tout d'abord inexpliqué.

B) **La découverte de dépressions crâniennes palpables, la discussion des examens radiologiques.**

Un fait curieux, absolument exceptionnel dans la maladie de Kahler, permit d'orienter, pour notre malade, les recherches vers cette nouvelle direction.

Le malade avait constaté depuis quelque temps, en se peignant, la présence de dépressions au niveau de son crâne et rapporta cette constatation.

Comme le Centre de Rhumatologie du Professeur Ruffié est le plus proche voisin du Département de Cardio-Néphrologie où était toujours hospitalisé le malade, il fut facile de demander un examen radiographique de son crâne. Et la surprise fut grande de découvrir, au niveau de la voûte, des images multilacunaires qui évoquèrent d'emblée le diagnostic de maladie de Kahler.

Radiographie du crâne du malade, montrant les images multilacunaires typiques de la maladie de Kahler.

Discussion des images radiologiques

Dans les formes typiques de la maladie, le syndrome osseux et les signes radiologiques sont plus évocateurs encore que chez notre malade.

Le syndrome osseux associe des douleurs, des fractures et des tumeurs.

— Les douleurs constituent le symptôme majeur de la maladie de Kahler. Elles sont diffuses et erratiques, d'origine osseuse et d'intensité très variable. Suivant leur siège, elles peuvent masquer leur origine osseuse : au niveau des membres elles sont prises pour de la fatigue ou pour des crampes musculaires. Au niveau du crâne les douleurs peuvent simuler des céphalées ou des migraines, autour des articulations elles peuvent évoquer des rhumatismes, d'autant plus volontiers que les malades ont l'âge de l'arthrose.

Les douleurs localisées sont le plus souvent des douleurs radiculaires cervico-brachiales, thoraciques ou lombo-abdominales. Parfois il s'agit de douleurs osseuses électivement localisées en un point fixe.

— Les fractures spontanées sont fréquentes dans la maladie de Kahler. Le plus souvent elles surviennent au niveau des côtes, sans donner de traduction clinique nette en dehors de la douleur et elles sont découvertes sur les radiographies. Les fractures peuvent aussi se produire au niveau des membres.

— Les tumeurs siègent au niveau du crâne, du sternum, des côtes, des crêtes iliaques, des apophyses épineuses vertébrales en ce qui concerne les localisations les plus fréquentes. Les tumeurs solitaires pendant longtemps peuvent constituer le

point de départ d'un myélome multiple et leur découverte permet de révéler précocément la maladie.

Les signes radiologiques : d'après l'ensemble des statistiques récentes, les images pathologiques du myélome sont retrouvées dans 86 % des cas et sont évocatrices dans 70 % des cas. Les images ne sont ni pathognomoniques ni uniformes. Il s'agit de lésions d'oséolyse concéreuse revêtant plusieurs aspects :

1° *les formes généralisées :*

a) les lacunes osseuses, arrondies., bien limitées, réalisant un aspect de squelette « léopard ».

Toutes les parties du squelette ne sont pas atteintes avec la même fréquence, comme le montre une statistique de Batts :

— crâne	73 %
— côtes	68 %
— ceinture scapulaire . . .	40 %
— humérus	43 %
— rachis	70 %
— pelvis	63 %
— fémur	48 %

b) myélomatose décalcifiante diffuse de Weissenbach et Lièvre : dans cette forme l'aspect radiologique est caractérisé par une transparence générale des os, sans lésions lacunaires.

2° *les formes localisées :*

a) il peut s'agir d'une image tumorale réalisant une soufflure claire, élargissant ou évidant un segment osseux et amincissant la corticale qui est longtemps respectée.

b) il peut s'agir aussi d'écrasements osseux qui sont alors le plus souvent observés au niveau du rachis.

Dans notre observation, il s'agit d'images multilacunaires réalisant un aspect typique de peau de léopard. Mais ces lésions sont strictement localisées au niveau de la voûte crânienne. Dès que ces images furent découvertes, l'ensemble du squelette (côtes, rachis, bassin et extrémités des os longs) fut radiographié sans permettre de découvrir d'autres localisations.

Devant de telles images il faut envisager, en dehors de la maladie de Kahler, le diagnostic de métastases osseuses.

— l'extension très limitée des lésions est plus en faveur d'une métastase mais n'a pas de valeur certaine.

— l'absence d'un liseré de condensation autour des images de lyse, d'éperons périostés sont des éléments négatifs en faveur du myélome. Cependant, si ces éléments ne sont jamais rencontrés dans la maladie de Kahler et au contraire fréquents dans le cas d'une métastase, ils n'y sont pas constants.

La radiologie ne permet donc aucune conclusion formelle pour notre malade.

L'exploration clinique du sein, de la thyroïde et de la prostate d'où peuvent provenir des métastases osseuses resta négative chez notre malade. Mais d'autres éventualités sont possibles hors d'atteinte des investigations cliniques : cancer du rein, cancer digestif par exemple. Il faut donc envisager les deux autres syndromes de la maladie de Kahler, le syndrome hématologique ou plasmocytaire d'une part, le syndrome protidique d'autre part.

C) Les examens hématologiques et le myélogramme.

Sur le plan hématologique, il existe dans notre observation une anémie légère (hématies = 3.900.000 par mm^3).

Il n'y a pas de modifications de la numération et de la formule leucocytaires :

— leucocytes = 6.500 par mm^3.	
— polynucléaires neutrophiles . . .	65 %
— polynucléaires éosinophiles	2 %
— polynucléaires basophiles	1 %
— lymphocytes	28 %
— mononucléaires	4 %

Le syndrome plasmocytaire typique est retrouvé. L'étalement du prélèvement obtenu par ponction-aspiration sternale donne les résultats suivants :

— promyélocytes	1 %
— myélocytes	1 %
— polynucléaires neutrophiles . . .	29 %
— polynucléaires éosinophiles . . .	2 %
— érythroblastes	23 %
— lymphocytes	10 %
— *plasmocytes, dont des formes tumorales jeunes*	31 %

Discussion

Si dans la maladie de Kahler l'hémogramme permet souvent de noter une anémie, celle-ci n'a aucun caractère propre. Il s'agit d'une anémie normocytique et normochrome. Ses degrés varient suivant les cas et suivant les périodes évolutives. Le chiffre

des globules blancs est tout aussi variable : tantôt nettement au-dessous de la normale, tantôt au-dessus. Le pourcentage des leucocytes se trouve diversement modifié mais dans l'ensemble la mononucléose domine. Classiquement, les plasmocytes ne sont pas retrouvés dans le sang périphérique, cependant leur apparition en faible proportion (5 à 10 %) n'est pas exceptionnelle, surtout à la période terminale de la maladie. Aux plasmocytes s'associent alors quelques myélocytes.

L'étude du myélogramme est beaucoup plus évocatrices. La ponction-aspiration médullaire, mieux que la biopsie, réalisée de préférence au niveau du sternum, montre deux processus :

— la raréfaction du tissu myéloïde d'une part,

— la prolifération des cellules pathologiques d'autre part.

Ces cellules sont représentées soit par des plasmocytes typiques, soit par des cellules plus difficiles à identifier. Ce sont des cellules de grandes dimensions qui présentent plusieurs noyaux et des mitoses nombreuses. Leur aspect peut se rapprocher de celui des lymphoblastes, des ostéoblastes ou d'autres types cellulaires de la moelle osseuse. Les difficultés d'identification de ces cellules sont à la base de classifications erronées : myélocytomes, myéloblastomes, lymphocytomes, lymphoblastomes et érythroblastomes. Actuellement, on préfère parler de myélome et de cellules myélomateuses. Pour être évocateur le myélogramme doit contenir les cellules pathologiques dans un pourcentage supérieur à 10 %.

Fréquence et valeur de la plasmocytose médullaire dans la maladie de Kahler (d'après Olmer).

— fréquence : Schneider et Mazabraud citent 172 observations de myélomes pour lesquels une ponction sternale a été pratiquée en début d'évolution et trouvent 141 fois, soit dans 82 % des cas, une plasmocytose supérieure à 10 % de l'ensemble des éléments nucléés.

— valeur diagnostique : la richesse en plasmocytes est un élément fort important et la valeur de leur présence doit être discutée d'abord pour une plasmocytose minime, inférieure à 15 %, pour une valeur franche ensuite, supérieure à 35 ou à 40 %.

— une plasmocytose nette mais inférieure à 15 % n'a en elle-même pas de valeur absolue. Elle peut être constatée au cours de certaines infections, de certaines parasitoses, de processus mettant en jeu un mécanisme de sensibilisation ou d'intolérance. De nombreuses affections dont le tableau clinique comporte une hyperglobulinémie s'accompagnent d'une telle plasmocytose. Les cirrhoses, les métastases osseuses (Rohr et Hegglin), même lorsque les cellules néoplasiques ne sont pas présentes sur les frottis, ont la même conséquence.

Cependant, la constatation d'anomalies cellulaires franches, par exemple la présence de nucléoles, doit faire soupçonner un myélome.

Une plasmocytose modérée n'a donc habituellement aucune valeur décisive et seule son intégration dans un ensemble de signes cliniques, radiologiques et biologiques permet de l'interpréter.

— une plasmocytose franche, surtout si les éléments qui la constituent ont des caractères morphologiques anormaux, est beaucoup plus significative et traduit presque toujours l'existence d'un myélome plasmocytaire.

Il existe cependant quelques exceptions :

— Fleischacker a observé une plasmocytose médullaire à 60 % dans un cas d'actinomycose.

— Bousser une plasmocytose à 58 % dans une agranulocytose.

— les agranulocytoses médicamenteuses et certains accidents d'intolérance thérapeutique sont à l'origine de plusieurs cas de grande plasmocytose médullaire.

— enfin, et ce cas est intéressant à connaître pour discuter notre observation, *une plasmocytose importante peut se voir, bien que très rarement, avec certains cancers osseux métastatiques.* L'appoint du myélogramme à l'interprétation de foyers radiologiques disséminés de lyse osseuse se trouve alors singulièrement réduit.

A l'appui de cette observation, il faut citer quelques observations :

— en 1948, celle de Coste, Bourgeois, Delbarre et Blatrix où un épithélioma au sein s'accompagne de 80 % de cellules plasmocytoïdes dans la moelle sternale.

— en 1951, le cas de Journoud concernant un épithélioma thyroïdien avec lacunes osseuses crâniennes et plasmocytose médullaire comprise entre 15 et 20 %.

— enfin l'observation de Marchal, Mallet, Isal et Marland où, dans l'évolution métastatique d'un cancer de la prostate, une ponction sternale montre 50 % de cellules myélomateuses.

Si de tels faits restent rares et si une plasmocytose médullaire élevée reste significative, elle n'est cependant pas obligatoirement liée à un myélome. Dans le cas de notre malade, après avoir pratiqué le bilan radiologique et la ponction sternale, il

n'est pas possible de trancher nettement entre myélome et métastase osseuse d'un cancer car chacun des deux examens n'apporte que des présomptions en faveur du myélome :

— lacunes sans liseré de condensation au niveau des radiographies du crâne,

— plasmocytose élevée avec présence de formes jeunes sur le myélogramme.

Seuls les examens biologiques utiles pour révéler les éléments du syndrome protidique restent pour nous permettre de trancher entre un myélome plasmocytaire et des métastases osseuses d'un cancer. Mais là encore, nous verrons que les difficultés rencontrées avec notre malade furent grandes.

D) Les particularités du syndrome protidique observé chez notre malade.

Après avoir rappelé rapidement les éléments du syndrome protidique rencontré dans le myélome, nous rapporterons dans la deuxième partie de ce chapitre les examens biologiques couramment pratiqués en clinique et leur discussion. Dans la troisième partie nous ferons la discussion des examens de laboratoire spécialisé (l'immuno-électrophorèse et l'ultracentrifugation) et nous rapporterons les résultats de ces examens chez notre malade.

Première partie

Le syndrome biologique fondamental de la maladie de Kahler

Les perturbations humorales des protides constituent un des éléments le plus constant et un syndrome biologique propre du myélome.

— dans les urines, il s'agit de l'apparition de la protéinurie de Bence-Jones.

— dans le sérum, d'une hyperprotéinémie avec hyperglobulinémie et hypo-albuminémie aboutissant à une inversion du rapport albumine/globuline. L'hyperprotéinémie peut être mise en évidence indirectement par des réactions diverses :

— l'augmenttaion extrêmement marquée de la vitesse de sédimentation globulaire est en fait la seule de ces recherches couramment utilisée en clinique,

— le test de Sia,

— les épreuves de floculation :
thymol-test,
test de Mac Lagan,
réaction de Hanger,
réaction de Takata-Ara,
formol-leucogel-réaction,

sont aussi fortement positives mais ne sont pas utilisées.

L'électrophorèse du sérum montre que l'élévation des protéines porte uniquement sur une fraction des globulines. Cette hyperglobulinémie partielle est le plus souvent gamma, fréquemment bêta et beaucoup plus rarement alpha.

L'application récente de l'immuno-électrophorèse à l'étude de la maladie de Kahler a permis de noter, outre les modifications quantitatives des protéines, la notion fondamentale de protéines qualitativement anormales par leurs propriétés antigéniques spéciales. Cette découverte a permis une meilleure compréhension de la maladie qui entre désormais dans le cadre des Dysglobulinémies. Et surtout, grâce à cette méthode, il est possible de

porter dans la majorité des formes de la maladie, un diagnostic formel. En effet, si la viciation de la synthèse des gamma-globulines par les plasmocytes tumoraux n'est pas retrouvée dans tous les cas (14 % des cas négatifs d'après Fauvert et Coll.), elle est, lorsqu'elle existe, pathognomonique de la maladie de Kahler.

Deuxième partie

Les résultats des examens biologiques couramment pratiqués en clinique et leur discussion

Les examens biologiques pratiqués chez notre malade vont nous montrer l'originalité de la forme de maladie de Kahler qu'il présentait car le syndrome protidique ne correspond pas à celui de la forme typique. En effet, en dehors de la protéinurie de Bence-Jones qui est retrouvée chez le malade, les autres éléments du syndrome sont absents :

1° *la vitesse de sédimentation globulaire* selon la technique de Westergren ne montre pas l'accélération importante des chiffres correspondants à la première et à la deuxième heure comme c'est habituellement le cas :

	1-XII-1961	5-I-1962	17-I-1962
1re heure ..	12 mm	4 mm	6 mm
2e heure ..	22 mm	9 mm	14 mm
24e heure ..	108 mm	97 mm	90 mm

2° *la protéinémie* est abaissée. Son taux varie entre 48 et 55 g par litre. La chute des protéines

plasmatiques, entraînant celle de la pression oncotique des protéines, est responsable des œdèmes que présentait notre malade et qui avaient été tout d'abord considérés comme la traduction d'une insuffisance cardiaque ou rénale.

3° *les électrophorégrammes* montrent une hypogamma-globulinémie avec un pourcentage de gamma-globulines variant entre 0,5 et 5,4, sans hypoalbuminémie. Le rapport Albumine/globulines varie entre 1,2 et 2,2.

Date	1-12-61	18-12-61	26-12-61	22-1-62	2-2-62
de l'électrophorèse	papier	papier	Tiselius	papier	papier
ines totales	55 g/l	48 g/l	51 g/l	59 g/l	55 g/l
nine	63,5 %	69 %	67,8 %	55,5 %	72,5 %
1-globulines	6,3 %	2,7 %	4,1 %	2,8 %	3 %
2-globulines	10,9 %	13,1 %	13,7 %	15,2 %	10,6 %
globulines	13,9 %	12,3 %	13,9 %	15,2 %	12,4 %
na-globulines	5,4 %	2,9 %	0,5 %	11,3 %	1,5 %
ort SA/SG	1,7	2,2	2,1	1,2	2,6

(à partir du 5-I-1962, des transfusions de plasma ont été faites au malade, ce qui explique la remontée légère du taux des protéines et de celui des gamma-globulines sur l'électrophorégramme du 22-I-1962),

est rare cependant que dans ce cas la chute de protéines entraîne l'apparition d'œdèmes comme c'est le cas chez notre malade. Dans une étude détaillée de 50 cas de myélomes publiée par CREYSSEL, nous n'avons relevé qu'une seule observation où l'hypoprotéinémie avec protéinurie s'accompagne d'œdèmes des membres inférieurs (obs. n° 46 de CREYSSEL).

WUHRMANN et WUNDERLY font remarquer qu'il existe également des myélomes avec un taux de protéines normal ou abaissé même en l'absence de protéinurie grave. Les mêmes constatations sont faites par CHESTER, HADORN et STEINMANN.

2° *les anomalies électrophorétiques* :

L'anomalie électrophorétique fondamentale du myélome multiple est représentée par l'onde myélomateuse. Cette anomalie se traduit sur l'électrophorégramme par un pic aigu siégeant dans la zone des globulines. Ce pic, qui ressemble à celui de l'albumine, a un certain nombre de caractères particuliers :

— *sa forme* : il s'agit d'un pic à base étroite et à sommet aigu qui traduit l'homogénéité des globulines pathologiques.

— *son importance* : le taux des globulines anormales est augmenté, parfois de façon très marquée : CHARVILLAT note 7 cas où ces globulines représentent à elles seules plus de 50 % des protéines sériques et 1 cas où ce taux atteint 78 %.

POLONOVSKI et DELBARRE ont signalé le balancement entre l'hyperglobulinémie et l'élimination de protéine de BENCE-JONES. Mais il n'y a là rien d'absolu : un malade de CREYSSEL présente un taux

de protéine pathologique à 78 % tout en éliminant une protéine de Bence-Jones.

— *sa permanence :* l'onde myélomateuse est retrouvée sur les tracés pendant toute la durée d'évolution de la maladie.

— *sa mobilité électrophorétique :* la position du pic sur le diagramme d'électrophorèse a fait l'objet de nombreux travaux. Les auteurs ont d'abord assimilé la protéine myélomateuse à la fraction protéique de vitesse voisine qui lui sert de repère et ont ainsi décrit 3 types de myélomes : les gamma-myélomes; les bêta-myélomes, les alpha-myélomes.

Les gamma-myélomes sont les plus fréquents :

— 60 % des cas de Janssen,
— 72 % des cas de Ten Thije,
— 56 % des cas de Rundles et Reiner,
— 62 % des cas de Di Guglielmo.

Les bêta-myélomes apparaissent un peu moins fréquents :

— 41 % des cas de Wuhrmann et Wunderly,
— 28 % des cas de Fine et Creyssel.

Les alpha-myélomes sont exceptionnels. Seuls Wuhrmann et Wunderly estiment leur fréquence non négligeable (14 %). Mais d'autres statistiques les montrent beaucoup moins fréquents : un seul alpha-myélome est relevé dans une publication de 28 cas par Fine et Creyssel. Des statistiques plus étendues n'en montrent pas (Gutman, Rundles, Adams, Putnam et Udin). Quelques auteurs doutent de l'existence de ce type de myélome. Pourtant des observations sont incontestables, en particulier le cas de Lohss avec 73 % d'alpha$_2$-globulines et celui de Sandkuhler avec un taux de 53 %.

Les difficultés de classification des types électrophorétiques de myélomes viennent du fait qu'il existe des variations graduelles de la mobilité comme le pense Putnam. D'après lui ces variations ne permettent pas de séparer des groupes nettement tranchés. L'immuno-électrophorèse a permis une meilleure compréhension de ces variations de mobilité et une classification de types précis de myélomes comme nous le verrons plus loin.

A côté de l'hyperglobulinémie, le taux de l'albumine est normal ou abaissé, ce qui entraîne une inversion du rapport albumine/globuline.

Les anomalies électrophorétiques sont presque constantes dans la maladie de Kahler. Cependant, il existe dans toutes les séries de cas publiées une faible proportion d'électrophorèses normales, comme le fait remarquer Olmer. Le pourcentage des myélomes sans anomalies protéiques est variable avec les statistiques publiées :

— Fauvert, Hartmann, Mallarmé et Boivin en relèvent 10 % dans une étude de 85 cas.
— Creyssel 18 % sur 46 cas publiés en 1956.
— Fine et Creyssel 14 % sur 28 autres cas publiés en 1959.
— Reiner et Stern, cités par Wuhrmann et Wunderly, 22 %.

D'après Gutman et Coll., Wuhrmann et Bayrd, les myélomes avec tracé électrophorétique normal n'apparaîtraient que dans les cas où l'on relève dans les urines la présence d'une protéine pathologique. Ce tracé serait ainsi dû à l'excrétion urinaire de la protéine pathologique. Cette constatation s'accorde avec le balancement signalé par Polonovski et Delbarre entre l'hyperglobulinémie

et l'élimination de la protéine de Bence-Jones. Dans notre observation l'hypo-gamma-globulinémie s'accompagne d'une protéinurie importante (son taux varie entre 2 et 20 g/l).

Cependant, il n'en est pas toujours ainsi. Une hyperglobulinémie peut s'observer avec une protéinurie importante comme l'absence d'anomalies électrophorétiques peut ne pas aller de pair avec une protéinurie. La classification des myélomes selon le type des anomalies protéiques sériques et urinaires établie par Serre et Jaffiol montre que toutes les associations sont possibles.

	Dysprotéinémie	Dysprotéinurie
Groupe I	+	+
Groupe II	+	—
Groupe III	—	+
Groupe IV	—	—

3° *les protéines urinaires dans la maladie de Kahler :*

La protéinurie fait partie du tableau classique de la maladie de Kahler. Bence-Jones la décrivait le premier en 1848. Le caractère fondamental de cette protéine de Bence-Jones ou P.B.J. est sa thermo-insolubilité à 56° réversible par chauffage à 100°. Mais très vite, on s'aperçut qu'une telle protéine était inconstante dans le myélome :

Dans les statistiques contemporaines, la fréquence de la P.B.J. est inférieure à la moitié des cas, contrairement aux premières statistiques qui montraient une fréquence plus grande, supérieure ou égale à 75 % des cas.

— Bayrd, Heck et Di Guglielmo : 54 %.
— Polonovski, Delbarre, Soulier et Creyssel : 38 %.

Ces chiffres restent faibles, par rapport à la fréquence de la protéinurie banale observée dans la maladie :

— Geschickter et Copeland : 65 %,
— Bayrd et Heck : 61 %,
— Creyssel : 88 %.

Le dépistage thermique de la P.B.J. peut être simple dans les cas où la protéine est présente en grande quantité : après avoir acidifié l'urine avec de l'acide acétique jusqu'à un pH = 5,5 et après l'avoir enrichie en chlorure de sodium, elle apparaît au chauffage sous la forme d'un précipité qui se résorbe ensuite à l'ébullition.

Mais en général ceci ne suffit pas. Il arrive bien souvent que la dissolution ne se produise pas à 100°, soit qu'il existe une protéine banale, soit que la P.B.J. demeure insoluble. Il faut alors filtrer à chaud pour séparer ce qui est coagulé à chaud de la P.B.J. Lorsque l'urine filtrée se refroidit, la floculation qui n'est plus masquée par la protéine banale est facilement observée.

La méthode de recherche la plus sûre consiste à laisser les urines au bain-marie pendant 12 heures à 56°. Le maximum de protéines insolubles à cette température est ainsi isolé.

Les quantités de P.B.J. isolées sont très variables d'un malade à l'autre et chez le même malade. Elles sont de l'ordre de 2 à 20 g par litre d'urine. Des taux beaucoup plus élevés sont parfois observés : 60 g dans le cas princeps de Bence-Jones, 40 g dans un cas de Di Guglielmo.

Depuis les travaux de Soulier, Slater et Kunkel, de Fauvert et Hartmann, de Creyssel, l'électrophorèse des urines est couramment utilisée Elle nécessite pour être faite des taux de protéinurie abondants, supérieurs à 5 g par litre. Dans le cas contraire, il est nécessaire de concentrer les urines.

Dans les cas les plus nets, le tracé révèle une fraction relativement homogène et isolée qui se situe entre les alpha$_{2A}$-globulines et les gamma-globulines.

Cette méthode mérite d'être employée de façon systématique car ses résultats ne concordent pas nécessairement avec ceux de la détection thermique : dans les cas où il ne semble s'agir que d'une « albuminurie » banale, l'électrophorèse permet parfois de déceler une globulinurie.

Troisième partie

Les examens de laboratoire spécialisé, l'immuno-électrophorèse et l'ultracentrifugation

1° *l'immuno-électrophorèse du sérum :*

La technique d'analyse immuno-électrophorétique fut mise au point en 1953 par Grabar, Williams et Coll.

Dans un premier temps, le mélange antigénique complexe que constitue le sérum humain est dissocié en une série de maxima de concentration par une migration électrophorétique réalisée sur un gel d'agar-agar.

Dans un deuxième temps, une diffusion croisée est opérée entre les différentes protéines échelonnées le long de l'axe électrique et celles d'un sérum

de cheval anti-sérum humain. L'immun-sérum est disposé dans une gouttière creusée dans le gel, parallèlement et à une certaine distance de l'axe de migration électrophorétique. Le cheval a été immunisé par un mélange antigénique complexe et il a constitué des anticorps contre la plupart des espèces protéiques qui lui ont été injectées. Son sérum constitue un mélange d'anticorps spécifiques. Chacun de ces anticorps va réagir avec l'espèce protéique correspondante en donnant une ligne de précipitation. Il se forme ainsi des arcs de paraboles dont le foyer est représenté par le maximum de concentration de l'antigène (une des fractions électrophoréiques des protéines sériques) et dont la directrice est une parallèle à la gouttière de l'immun-sérum.

L'application de cette technique à l'étude de la maladie de Kahler a permis de noter des anomalies de précipitation antigène-anticorps. Ces anomalies portent essentiellement sur les gamma-globulines et sur les bêta-globulines (travaux de Grabar, Burtin, Fauvert et Hartmann en 1956) :

— l'arc des gamma-globulines apparaît de façon précoce. Il présente une forte courbure qui l'épaissit, le déforme et le rapproche de la gouttière des anticorps. Un trait supplémentaire, inconstant, peut se rattacher à cette ligne de précipitation qu'il dédouble.

— les $bêta_{2A}$-globulines sont tantôt absentes ou très diminuées, tantôt augmentées.

Les modifications des lignes de précipitation s'expliquent par les particularités antigéniques que présentent les protéines myélomateuses : d'après Scheidegger, les gamma-globulines possèdent plusieurs déterminants antigéniques (4 à 5) et elles

peuvent susciter la formation de plusieurs anticorps. Les protéines myélomateuses ne posséderaient qu'une partie de cas déterminants antigéniques.

Les anomalies de ces lignes de précipitation ont été beaucoup mieux analysées par Fauvert, Hartmann, Mallarmé et Boivin à la suite d'une étude portant sur 60 myélomes (1959). D'après les travaux des auteurs, les anomalies les plus importantes sont représentées par :

a) *l'existence d'une protéine de* Bence-Jones : celle-ci se manifeste sous la forme d'un trait supplémentaire qui, selon sa vitesse de migration, se raccorde du côté anodique ou du côté cathodique à la ligne de précipitation des gamma-globulines ou lui reste parallèle et sous-jacent. La présence de P.B.J. est notée 31 fois, soit 51 % de ces cas.

b) *l'épaississement localisé de la ligne des gamma-globulines :* situé vers l'anode, dans le centre ou vers la cathode, il est retrouvé dans 8 cas, soit 13,5 % de ceux-ci.

c) *l'augmentation globale du trait des gamma-globulines associée ou non à une disparition du trait de la bêta* $_{2A}$ *-globuline :* 5 cas, soit 8 %.

d) *l'augmentation massive de la ligne de la bêta* $_{2A}$ *-globuline avec une ligne des gamma-globulines normale et écourtée :* 8 cas, soit 13,5 %.

L'immuno-électrophorèse permet un diagnostic formel de la maladie de Kahler dans la plupart des cas (86 % dans la statistique analysée ci-dessus). Elle permet en outre une meilleure compréhension des différents types électrophorétiques de myélomes et en particulier du bêta-myélome : si l'onde myélomateuse se trouve en position bêta sur l'électro-

phorégramme, il peut s'agir soit d'un gamma-myélome à migration rapide, soit d'une protéine de Bence-Jones, soit vraiment d'un bêta-myélome et dans ce cas l'anomalie porte toujours sur la bêta $_{2A}$ -globuline, dont les caractères se rapprochent beaucoup de ceux des gamma-globulines.

Par contre, malgré le grand nombre de cas étudiés, Fauvert et Coll. n'ont jamais rencontré d'alpha-myélome.

2° *l'immuno-électrophorèse des urines :*

Les méthodes immunologiques représentent un procédé de détection très sensible de la protéine de Bence-Jones ainsi qu'une méthode d'analyse des diverses fractions protéiques rencontrées dans les urines au cours de la maladie de Kahler. Des quantités minimes de P.B.J. peuvent être ainsi décelées et une position électrophorétique peut être attribuée à la protéine pathologique, ce qui permet d'étudier simultanément les protéines sériques et urinaires : la migration du sérum et des urines de part et d'autre d'un immun-sérum anti-humain révèle dans un grand nombre de cas un arc de précipitation sérique exactement symétrique de celui de la P.B.J. urinaire, témoignant de sa présence dans le sérum.

3° *données de l'ultracentrifugation :*

L'ultracentrifugation de Svedberg est fondée sur la constante de sédimentation des diverses fractions protéiques, constante que est proportionnelle au poids moléculaire de ces fractions.

L'ultracentrifugation du sérum réalise la séparation des protéines qui est suivie par un dispositif

optique. A chacune des fractions isolées est attribuée une constante de sédimentation S_{20}.

Le tracé normal permet d'isoler 4 fractions (Pedersen et Aubry) :

— *une onde A*, la plus importante, de constante de sédimentation $S_{20} = 4,5$. Cette fraction correspond à l'albumine (M = 65.000 à 70.000) et à des globulines de poids spécifique bas malgré leur poids moléculaire élevé.

— *une onde X*, très faible, visible seulement sur les sérums concentrés, de constante $S_{20} = 5,9$. Cette onde correspond aux lipo-protéines.

— *une onde G*, la plus importante, de $S_{20} = 7,5$, qui correspond aux globulines de poids moléculaire compris entre 150 et 180.000.

— une petite onde inconstante de S_{20} très élevée (de 18 à 20) et qui est représentée par les macro-globulines.

L'application de l'ultracentrifugation à l'étude de la maladie de Kahler révèle souvent des anomalies, comme le montrent les travaux de Rundles, puis ceux de Putnam et Udin. Creyssel et Coll. ont rencontré, au niveau du sérum, deux types d'anomalies principales :

— tantôt le constituant G normal (globulines), est en proportion très élevée, supérieure à celle du pic A et tout se passe comme si la protéine myélomateuse était confondue avec les globulines normales.

— tantôt apparaissent en plus des constituants de S_{20} très élevée, comprise entre 9 et 10.

Le premier type correspond aux gamma-myélomes, le second aux bêta-myélomes.

Les résultats de l'ultracentrifugation des urines sont beaucoup moins complexes : Svedberg et Sjögren réalisèrent en 1929 une ultracentrifugation sur une protéine de Bence-Jones. Ils trouvèrent une constante de sédimentation $S_{20} = 3.55$ et un poids moléculaire de 35.000.

Charvillat a fait remarquer le contraste qui existe entre cette densité relativement peu élevée et la migration électrophorétique lente. Celle-ci apparente la P.B.J. aux bêta ou aux gamma-globulines dont le poids moléculaire est nettement plus élevé.

4° *Résultats de l'immuno-électrophorèse et de l'ultracentrifugation dans notre observation :*

L'étude immuno-électrophorétique s'est heurtée à de grandes difficultés. Elle a été réalisée par la technique de Grabar et de Williams modifiée par de Boissezon.

— au niveau du sérum, la méthode de Grabar et Williams modifiée donne, avec l'immun-sérum polyvalent de l'Institut Pasteur 13.417, l'image d'une a-gamma-globulinémie : le trait des gamma-globulines est à peine perceptible et il n'y a aucun trait de précipitation au niveau des autres protéines voisines des gamma-globulines bêta $_{2A}$ et bêta $_{2M}$ globulines).

Cependant, en utilisant des quantités de sérum deux fois et demie plus importantes et des immuns-sérums variés, on note :

a) que la bêta $_{2M}$-globuline est présente en quantité subnormale.

b) que la bêta $_{2A}$-globuline reste absente. Cette anomalie mérite d'être soulignée puisque pour

Fauvert, Hartmann et Coll., elle représente un signe de présomption en faveur du myélome.

c) les gamma-globulines sont maintenant visibles avec netteté. Un trait supplémentaire de mobilité $bêta_2$ apparaît, présentant une fusion avec le trait des gamma-globulines, ce qui traduit une identité antigénique partielle avec elles. Il ne s'agit donc pas d'un $bêta_{2A}$ -myélome mais d'un gamma-myélome à migration rapide. La protéine pathologique représente, d'après les travaux de Fauvert et Coll., une protéine de Bence-Jones.

— *au niveau des urines,* la méthode de Grabar et Williams modifiée ne permet pas de révéler la protéine de Bence-Jones avec l'immun-sérum polyvalent de l'Institut Pasteur 13.417.

C'est seulement avec l'immun-sérum de Burtin que la protéine anormale peut être révélée et elle l'est simultanément dans les urines et dans le sérum.

L'ultracentrifugation se heurte dans notre cas à beaucoup moins de difficultés que l'immuno-électrophorèse. Elle révèle dans les urines la présence d'une protéine pure, homogène, de constante de sédimentation $S_{20} = 3{,}1$, correspondant bien à une protéine de Bence-Jones.

La caractéristique du syndrome protidique que présente notre malade est l'absence de la paraprotéine habituelle. La perturbation majeure du métabolisme protidique consiste en la fabrication exclusive d'une petite molécule de type Bence-Jones, présente en très faible quantité dans le sérum et en quantité très importante dans les urines. A ce niveau, la meilleure méthode d'identification fut l'ultracentrifugation.

Le diagnostic de cette forme très atypique de maladie de Kahler fut confirmé à l'autopsie après le décès du malade survenu brutalement le 20 février 1962, au cours d'un infarctus du myocarde.

Macroscopiquement, le crâne était déformé par des tumeurs. A la coupe, l'épicrâne était normal et on notait que le bistouri s'enfonçait facilement dans des tissus mous mais compacts.

L'examen microscopique montra que les tumeurs crâniennes étaient constituées par des amas de plasmocytes anormaux.

L'examen anatomo-pathologique des reins montra l'existence d'une néphropathie tubulaire reproduisant les lésions typiques du rein kahlérien : les tubes proximaux paraissaient en hyperactivité, présentant des cellules hautes, fortement granuleuses. Les tubes distaux et quelques tubes proximaux renfermaient de nombreuses cellules hyalines et de nombreuses précipitations calciques. Les glomérules restaient normaux.

IV. — LES MALADIES DE KAHLER AVEC HYPO-GAMMA-GLOBULINEMIE

Revue de la littérature.

Rechercher dans la littérature, au sujet de la maladie de Kahler, les cas qui présentent une hypo-gamma-globulinémie, est chose difficile quand on sait que cette maladie est caractérisée dans ses formes typiques par une hyperglobulinémie de type gamma. De telles formes sont cependant citées, mais très peu sont décrites de façon complète et, quand elles le sont, elles représentent en fait le plus souvent des cas assez différents de celui de notre observation.

Une particularité de la maladie de Kahler doit être tout d'abord notée. Même dans les formes typiques de la maladie où le taux des gamma-globulines est élevé, il existe souvent des infections rebelles à répétition, en particulier des infections pulmonaires. Le mécanisme de ces infections fut mieux compris quand les caractères anormaux des globulines du myélome furent découverts, permettant de classer l'affection dans le cadre des Dysglobulinémies. Il faut rappeler ici que les anomalies des globulines au cours de la maladie ne sont pas purement quantitatives. Elles sont aussi qualitati-

ves : les plasmocytes tumoraux sécrètent des globulines malformées ou paraglobulines. Une conséquence de ces anomalies est représentée par la déficience fonctionnelle de ces globulines qui ne possèdent pas de propriétés anticorps. Il arrive souvent que le kahlérien se comporte, sur le plan fonctionnel, comme un malade atteint d'une a-gamma-globulinémie.

Dans les études de la maladie de Kahler, le terme d'a-gamma-globulinémie est souvent rencontré et il faut faire ici une remarque : les auteurs se sont souvent intéressés au comportement des gamma-globulines normales dans les formes typiques de la maladie. Dans ces formes, l'électrophorèse donne un tracé caractéristique montrant nettement une onde myélomateuse. Nous savons que la mobilité électrophorétique de cette onde est très variable d'un cas à un autre puisqu'une classification de types électrophoréiques a été établie : gamma-, bêta- et même alpha-myélomes.

Dans ces études de myélome avec tracé électrophoréique typique, Janssen et Gormsen d'une part, Charvillat et Coll. d'autre part, envisageant le comportement des fractions protéiques autres que les globulines anormales, notent que les gamma-globulines sont fréquemment abaissées. Wuhrmann et Wunderly apportent les mêmes conclusions.

Le taux des gamma-globulines ne peut être correctement apprécié que lorsque la position de la protéine pathologique le permet. C'est le cas pour les myélomes de type bêta.

Dans ces conditions, Charvillat note pour les gamma-globulines des taux variables ne dépassant pas 8,990 %. Il existe même dans certains cas une a-gamma-globulinémie ou une hypo-gamma-globu-

linémie importante, inférieure à 5 %. En étudiant 50 cas de maladie de Kahler, Creyssel et Charvillat notent 6 cas de bêta-myélomes de ce type.

Mais, et c'est le cas pour notre malade, l'hypo-gamma-globulinémie peut s'observer isolément sur certains tracés de myélomes où n'apparaît pas l'onde myélomateuse caractéristique. Si ce fait est rapporté dans la littérature médicale, les observations décrites restent très limitées.

C'est ainsi que Olmer note l'existence de myélomes de ce type sans décrire une seule observation.

Creyssel, dans son étude de 50 myélomes, insiste sur la fréquence, dans les cas où il n'existe pas de protéine myélomateuse nette dans le sérum, d'un taux abaissé de gamma-globulines. En fait, faisant l'analyse des 50 cas décrits, nous avons noté que s'il existe bien 7 cas avec hypo- ou a-gamma-globulinémie, un seul de ces cas va de pair avec un tracé électrophorétique normal (observation n° 54 de Creyssel).

Dans une étude plus récente de 28 myélomes (1959), Fine, Creyssel et Morel rapportent deux autres cas où l'absence d'onde myélomateuse sur les tracés électrophorétiques s'accompagne d'une hypo-gamma-globulinémie. Les auteurs concluent que, dans les cas de tracés normaux, seule la relative fréquence du déficit en gamma-globulines donne à ces tracés un caractère assez spécial.

Si l'existence de cas de maladie de Kahler avec hypo-gamma-globulinémie ou même a-gamma-globulinémie est connue, ils restent très rares, comme le montre cette revue des travaux d'auteurs qui ont étudié tout particulièrement cette maladie. Nous avons pensé que notre observation méritait d'être rapportée de façon détaillée.

V. — CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons décrit un cas de myélome plasmocytaire avec hypoprotidémie, œdèmes de carence et hypo-gamma-globulinémie. Deux raisons nous ont fait penser que ce travail méritait d'être entrepris :

— en premier lieu, les difficultés de diagnostic posées par cette forme toute particulière de maladie de Kahler. Son début, marqué par des œdèmes des membres inférieurs et par une forte protéinurie apparus chez un malade jusque-là suivi pour des troubles cardiaques, évoquait une insuffisance cardiaque ou rénale. Mais tous les examens pratiqués pour affirmer ce diagnostic restèrent négatifs. Le malade lui-même permit d'orienter les recherches vers la maladie de Kahler en faisant remarquer la présence, au niveau de son crâne, de zones dépressibles. Les radiographies pratiquées à ce niveau montrèrent alors des images multilacunaires évocatrices d'un myélome plasmocytaire. Mais les atteintes radiologiques étaient strictement localisées à la voûte crânienne. Le myélogramme montra une plasmocytose à 30 % et la présence de formes jeunes et atypiques. Une telle plasmocytose est, avec la radiographie, un argument en faveur du diag-

nostic de myélome, mais elle n'est pas obligatoirement liée à celui-ci. Dans notre cas, elle ne permit pas de trancher nettement entre myélome et métastase osseuse d'un cancer.

Seuls restaient, pour affirmer le premier diagnostic, les examens biologiques. Mais toutes les difficultés n'étaient pas encore surmontées, car les anomalies des protéines sériques et urinaires que présentait notre malade ne correspondaient pas à celles qui constituent le syndrome protidique typique de la maladie. En effet, en dehors de la protéinurie de Bence-Jones qui fut retrouvée, les autres éléments de ce syndrome étaient absents :

— la vitesse de sédimentation globulaire était normale,

— à la place de l'hyperprotéinémie habituelle une hypo-protéinémie était notée,

— l'onde myélomateuse typique de l'affection n'apparaissait pas sur les tracés électrophorétiques où une hypo-gamma-globulinémie était au contraire relevée.

Seules les techniques de laboratoire spécialisé que sont l'immuno-électrophorèse et l'ultracentrifugation permirent l'établissemnt du diagnostic :

— si l'immuno-électrophorèse apporte un diagnostic formel de la maladie de Kahler dans la plupart des cas (86 %), dans le cas particulier de notre malade elle resta cependant négative avec les immuns-sérums couramment utilisés, ne montrant qu'une image d'a-gamma-globulinémie. La paraprotéine habituelle dans le myélome était absente. Cependant, des immuns-sérums particuliers révélèrent la présence d'une protéine de Bence-Jones à la fois dans les urines et dans le sérum.

Seule l'ultracentrifugation des urines montra sans difficultés la présence de cette protéine de Bence-Jones.

— en second lieu, notre observation méritait d'être rapportée en raison de la rareté des myélomes plasmocytaires avec hypo-gamma-globulinémie. En effet, si l'existence de telles formes est connue, les cas décrits restent rares. Une revue des travaux d'auteurs qui ont tout particulièrement étudié cette maladie nous l'a montré.

Le Président de Thèse :

RUFFIÉ

Vu, le Doyen :

LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 9 novembre 1962.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Batts M., Jr. — Multiple Myeloma. Review of 40 cases. *Arch. Surg.*, 39, 807, 1939.

Bayrd E. D., Heck F. J. — Multiple Myeloma. A review of 469 cases. *VI^e Congrès Europ. Soc. Hémat.*, Copenhague, 1957.

Boissezon J. F. de. — Etude de quelques cas de Dysprotéinémie par l'association de l'Immuno-électrophorèse et de l'électrophorèse de zone quantitative en gel d'agar-agar. Thèse, Toulouse, 1959.

Bousser J., Vernant P. — Les maladies de Kahler sans manifestations osseuses cliniques. *Sang*, 21, 28, 1950.

Chester W. — *Ztschr. Klin. Med.*, 124, 466, 1933.

Coste F., Bourgeois P., Delbarre F., Blatrix C. — Pseudo-maladie de Kahler. Plasmocytose médullaire importante au cours d'une carcinose osseuse secondaire généralisée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 64, 364, 1948.

Creyssel R., Charvillat L., Morel P. Matray F., Mende S. de et Croizat P. — Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéinémies malignes (à propos de 50 cas). *Rev. Lyon. de Médecine*, 5 (n° 4), 1956.

Creyssel R., Morel P., Vieux R., Croizat P. — Les modifications électrophorétiques au cours des lymphoses (l'électrophorèse du sérum dans les hémopathies malignes : à propos de 187 observations). *Rev. Lyon. de Médecine*, 5 (n° 4), 1956.

Delbarre F. — La Maladie de Kahler. Etude clinique et biologique. *Rev. du Rhum.*, 16, 375, 1949.

Delbarre F. — Le Myélome Multiple ou Maladie de Kahler. Thèse, Paris, 1951.

Di Guglielmo R. — I Plasmocitomi. Abruzzini, ed., Roma, 1955.

Fauvert R., Hartmann L., Mallarmé J., Boivin P. — Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative des protéines sériques au cours de 85 cas de maladie de Kahler. *Rev. du Prat.*, 9, 1749, 1959.

Fine J. M., Creyssel R. — Contribution à l'étude immuno-chimique des globulines anormales du sérum au cours du myélome. *Rev. franç. d'ét. clin. et biol.*, 6, 766, 1961.

Fine J. M., Creyssel R., Morel P. — L'apport de l'électrophorèse en gel d'amidon à l'étude des constituants protéiques sériques au cours des dysprotéinémies. *Rev. d'Hémato.*, 4 (n° 1), 1959.

Fleischacker H., Klima R. — Beitrag zur Kenntnis des Multiplen Myeloms, des plasmazellulären Leukämie und des plasmazelluläres Granuloms. *Fol. Haemat.*, 56, 5, 1936.

Geschickter C., Copeland M. — Tumeurs of bone. *Philadelphia J. B.*, Lippin Cott Company, éd., 430, 1931.

Grabar P., Williams C. A. Jr. — Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin. *Bioch. biophys. Acta*, Pays Bas, 10 (n° 1), 193, 1953.

Grabar P. — Que sont les gamma-globulines ? Propriétés physiques, chimiques et immunologiques. *Thérapie*, Fr., 9 (n° 2), 163, 1954.

GRABAR P. — Etude immunologique des gamma-globulines. Masson et Cie, éd., Paris, 1955.

GRABAR P., WILLIAMS C. A. Jr. — Méthode immuno-électrophorétique d'analyse d'un mélange de substances antigéniques. *Bioch. biophys. Acta,* Pays Bas, 17 (n° 1), 67, 1955.

GRABAR P., BURTIN P. — L'analyse immuno-électrophorétique. Premiers résultats obtenus avec des sérums pathologiques. *Presse Méd. Fr.,* 63 (n° 38), 804, 1955.

GRABAR P., FAUVERT R., BURTIN P., HARTMANN L. — Etude sur les protéines du myélome. L'analyse immuno-électrophorétique des sérums de 30 malades. *Rev. Fr. d'ét. Clin. et Biol.,* 1 (n° 2), 175, 1956.

HADORN W. — *Praxis,* 375, 1944.

HEITZ R. F. — Contribution à l'étude des anomalies protéiques dans le myélome multiple. Thèse, Strasbourg, 1960.

HEREMANS J. — Les globulines sériques du système gamma. Arscia. Masson et Cie, éd., 1960.

JANSSEN L. W., GORMSEN H. — Changes in the composition of the human serum in certain bonemarrow diseases (Multiple myeloma) ; in JANSSEN : Electrophoretic studies on serum proteins. North Holland Publish. Comp., Amsterdam, 1951.

JONES H. B. — On a new substance occuring in the urine of a patient with « mollities ossium ». *Philosoph. Tr. Roy. Soc.,* London, 138, 55, 1848.

JOURNOUD R. — Sur un cas de myélome histologiquement atypique en corrélation avec des métastases épithéliomateuses ostéomédullaires. *Presse Méd.,* 59, 239, 1959.

KAHLER O. — Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. *Prag. Med. Wschr.,* 14, 33, 1889.

KEMPF J. — La sécrétion des immuno-globulines par le plasmocyte. Thèse, Strasbourg, 1961.

Lichtenstein L., Jaffe H. L. — Multiple Myeloma. A survey based on 35 cases, 18 of which came to autopsy. *Arch. Path.*, 44, 207, 1947.

Mac Intyre W. — Case of mollities and fragilitas ossium accompagned with urine strongly charged with animal matter. *Med. Chir. Tr.*, 33, 211, 1850.

Magnus-Levy A. — Multiple Myelome. *Acta Medica Scand.*, 95, 217, 1938.

Marchal G., Mallet L. — Conceptions actuelles sur les myélomes multiples des os. *Sang*, 21, 1, 1950.

Olmer J., Mongin M., Muratore R., Denizet D. — Myélomes, Macroglobulinémies et Dysglobulinémies voisines. Masson et C^ie^, éd., Paris, 1961.

Ouchterlony O. — Antigen-antibody reactions in gels. *Arkiv. Kemi. Mineral. Geol.*, Sverige, 26 b (n° 14), 1948.

Ouchterlony O. — Antigen-antibody reactions in gels. IV types of reactions in coordinated system of diffusion. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 32 (n° 2), 231, 1953.

Oudin J. — Analyse immuno-chimique. Thèse de doctorat ès Sciences, Paris, 1949.

Oudin J. — Specific precipitation in gel and its application to immunochemical analysis. *Meth. Med. Research*, 5, 335, 1952.

Oudin J. — L'analyse immunochimique du sérum humain et de ses fractions. Inventaire provisoire des constituants de la principale fraction des gamma-globulines. *Ann. Inst. Pasteur*, Paris, 85, 336, 1953.

Pedersen K. — Ultracentrifugal studies on serum and serum-fractions. Uppsala, Almqvist et Wiksell, 1945.

Perlsweig W. A., Delerue G., Geschickter C. — Hyperproteinemia associated with multiple myelomas, *J.A.M.A.*, 90, 755, 1928.

Polonovski M., Delbarre F. — Les protéines de Bence-Jones. *Exp. Ann. Bioch. Méd.*, 12, 1950.

PUTNAM F. W. — Myélome Multiple. *J. Am. Med.*, 23, 288, 1957.

PUTNAM F. W., HARDY. — Proteins in multiple myeloma. *J. Biol. Chem.*, 212, 361, 1955.

REINER M., STERN K. G. — Electrophoretic studies on the protein distribution in the serum of multiple myeloma patients. *Acta Haemat.*, 9, 19, 1953.

ROHR K. — Das menschliche Knochenmark. Thieme, ed., Stuttgart, 1949 (2e édition).

ROHR K. — Maligne knochen und knochenmarksneoplasien. *Schweiz. Med. Wschr.*, 77, 207, 1947.

RUNDLES R. W. — Serum and urinary proteins in multiple myeloma. *Am. J. Med.*, 11, 249, 1959.

SCHNEIDER M., MAZABRAUD M. — Les signes révélateurs du myélome et leur fréquence relative. *Rev. du Rhum. et Mal. Ostéo-articulaires*, 27, 660, 1959.

SELIGMANN M., LAMY M. — Les a-gamma-globulinémies. *Encycl. Méd. Chir., Sang*, 130.22 L^{10}, 1962.

SERRE H., JAFFIOL C. — Les anomalies protéiques dans le myélome multiple. Les formes biologiques atypiques et l'origine des protéines myélomateuses. *Presse Méd.*, 66, 2044, 1958 et *Rev. du Rhum.*, 531, 1958.

SNAPPER I., TURNER L. B., MOSCOVITZ H. L. — Multiple myeloma. Grune et Statton, New York, 1953.

TEN THIJE J. — Protéines urinaires et sériques dans la myélomatose. *Acta Med. Scand.*, 153, 253, 1956.

TISELIUS A. — Electrophoresis of serum. *Bioch. J.*, 31, 1464, 1937.

WEISSENBACH R. J., LIÈVRE J. A. — Sur les myélomatoses décalcifiantes diffuses. *Rev. Rhum.*, 15, 21, 1948.

WUHRMANN F., WUNDERLY Ch. — Les protéines du sang humain. Ed. Med. Flammarion, 1961.

Imprimerie Toulousaine
Vve Lion
16, rue Lakanal — TOULOUSE

Dépôt légal 4e trim. 62, Aa. 390